Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock.
Direktor: Professor Dr. Hans Curschmann.

Zur Kenntnis der Agranulocytose nach Syphilis

und deren Erscheinungen im Munde.

Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Gustav Busse
aus Torgau a. E.

Druck von Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei · Rostock
1931

Referent: Professor Dr. Hans Curschmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Es ist das Verdienst von Werner Schultz, Charlottenburg, durch die Aufstellung der Krankheitsbilder der Monozytenangina und besonders der Agranulocytose im Jahre 1922 einen bedeutenden Schritt vorwärts getan zu haben in der Erkenntnis und Abgrenzung jener „leukaemoider" Erkrankungen und Reaktionen.

W. Schultz stellte damals folgende Symptome für die Agranulocytose auf: Die Krankheit ist charakterisiert durch plötzlichen Beginn mit hohem Fieber und allgemeinem schweren Krankheitsgefühl. Sie befällt vorwiegend Frauen, viel seltener Männer. An den Tonsillen besonders, dann aber auch an der Schleimhaut des Rachens, der Zunge, des Larynx, des Verdauungstraktus und der Genitalien bilden sich diphtherisch gangränöse Prozesse, ferner Ulcerationen und Nekrosen. Es besteht keine allgemeine haemorrhagische Diathese, stets aber Ikterus und in einem Teil der Fälle Leber- und Milztumor. Die Blutuntersuchung ergibt bei völliger Unversehrtheit des roten Blutbildes eine hochgradige Verminderung der Gesamtleukozytenzahl mit zeitweise völligem Fehlen der polynucleären, neutrophilen und eosinophilen Zellen. Plättchen sind reichlich vorhanden. Der Ausgang der Erkrankung ist nach W. Schultz stets tödlich. Der pathologisch-anatomische Befund ergibt im Femur- und Rippenmark eine hochgradige Reduktion der granulierten Zellen.

W. Schultz' Mitteilungen, die in der Literatur lebhaften Widerhall gefunden haben, hatten zur Folge, daß zahlreiche Abhandlungen teils kasuistischer, teils kritischer Natur erschienen. Da nun in allen bisher veröffentlichten Fällen die Aetiologie dieses Krankheitsbildes noch stark umstritten war, so dürften auch weiterhin Mitteilungen über einzelne Agranulocytosefälle zur Klärung der Krankheitsursachen von Wichtigkeit sein.

Im Folgenden möchte ich über einen Fall, der in der Rostocker Medizinischen Univ.-Klinik zur Beobachtung kam, berichten:

Frau Grete L., 31 Jahre alt, wurde am 29. 6. 1930 in die Klinik eingeliefert, und zwar wurde sie von der Zahnklinik wegen Schmerzen im Zahnfleisch und geschwüriger Veränderungen am Gaumen überwiesen. Zur Anamnese gibt sie an, daß ihr Vater lebt und gesund ist. Die Mutter ist an Brustkrebs gestorben; eine Schwester lebt und ist gesund. Als Kind hatte sie Masern und Keuchhusten. 1. Menses mit dreizehn Jahren, regelmäßig und ohne Beschwerden. Partus und Aborte werden negiert. Im November 1929 erwarb sie in Hamburg eine Syphilis. Im November fing die Patientin an zu kränkeln. Sie fühlte sich dauernd schwach und elend. Im Februar bekam sie einen etwa hühnereigroßen, harten Knoten auf der linken Stirn, der schmerzhaft war. Nach 5—6 Wochen verschwand er allmählich ohne Behandlung. Die Patientin wurde sehr nervös, konnte oft nicht hören und hatte links Ohrensausen. Die Patientin ging zum Nervenarzt, wurde aber von ihm zum Zahnarzt geschickt, der ihr 3 Zähne zog. Im April zeigten sich rote, maserähnliche Flecke auf dem ganzen Rücken, die bald verschwanden. Die Patientin bekam darauf 13 Neo-Salvarsaneinspritzungen. 8 Tage nach dem Aussetzen der Kur setzten Schmerzen im Mund ein, die mit Fieber einhergingen. Allmählich entwickelten sich Geschwüre am Gaumen, die die Pat. in die Zahnklinik führten, von wo sie uns überwiesen wurde.

Befund bei der Einlieferung: Mittelgroße Frau in gutem Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute sind gut durchblutet. Die Haut ist leicht ikterisch verfärbt. Auf dem Rücken ist die Haut mit trockenen, bräunlichen Schüppchen bedeckt.

Der Kopf ist weder druck- noch klopfempfindlich. Bei Betrachtung des Mundes fallen die sehr defekten, lockeren Zähne auf, die bei Berührung Schmerz hervorrufen. Im vorderen Teil des Gaumens und des Mundbodens befinden sich blaurot bis grauschwarz verfärbte, schlecht riechende Geschwüre. Das Zahnfleisch ist blaurot und geschwollen. Die Zunge ist schwarz belegt; starker Foetor ex ore. Der Rachen

ist frei von Belägen. Die submaxillaren Drüsen sind ein wenig geschwollen und auf Druck schmerzhaft.

Thorax, Lungen und Herz sind o. B. Die Leber und Milz sind nicht vergrößert. Extremitäten ebenfalls ohne Befund.

Nervenbefund: Die Pupillen reagieren träge auf Lichteinfall und Convergenz. Bauchdeckenreflexe normal, Patellarsehnen- und Achillessehnenreflexe schwach, Babinski negativ; keine Lähmungen; Blase und Mastdarm intakt.

Urinbefund: rotbraun, trübe, Reaktion sauer: Alb.: Spur, Sacch.: negativ, Diazo: negativ, Urobilin: positiv, desgl. Urobilinogen. Sediment: viel Bakterien, reichlich Epithelien, ganz vereinzelte Erythrozyten.

Die Aufnahmetemperatur war 39,5 Grad. Wegen des in der Anamnese angegebenen luetischen Infekts wurde sofort die Wa.R. ausgeführt, die positiv ausfiel. Die gleichzeitig vorgenommene Blutuntersuchung ergab: Erythrozyten 4 236 000, Hämoglobin 82 %, Leukozyten 2000, davon waren Segmentk. 8 %, Stabk. 1 %, Eosinophile 0 %, Basophile 1 %, Lymphozyten 86 % und Mononucleäre 1 %; Blutplättchen 38 124.

Die Diagnose einer Agranulocytose war somit wahrscheinlich. Es wurden Blutkulturen angelegt und ein Abstrich von den Mundgeschwüren gemacht, die der hiesigen Bakteriologischen Untersuchungsstelle des Hygienischen Institutes (Prof. von Wasielewski) zur Untersuchung auf Spirochäten und pathogene Keime überwiesen wurden. Das Abstrichpräparat ergab: Fusiforme Stäbchen und Spirochäten, Spirochäte pallida wurde nicht gefunden. Aus der Blutkultur gelang es, Staphylococcus aureus zu züchten.

Wegen heftiger Schmerzen war der Patientin während ihres 3tägigen Aufenthaltes in der Zahnklinik bereits 2mal Morphium gegeben worden, und zwar am 26. 6. 0,01 g und am 27. 6. 0,015 g. Gleichzeitig wurden ihr 10 Tropfen Digalen und 2 ccm Kampher verabreicht. Daraufhin trat eine leichte Besserung des Allgemeinbefindens auf, die aber gegen Abend in eine Verschlechterung mit erhöhter Temperatur und unregelmäßigem, flatterhaften Puls umschlug. Zur Stärkung des Herzens bekam die Patientin 4mal 20 Tropfen Digitalysatum „Bürger“. Am 26. 6. erhielt sie 0,1 Coffein. Anschließend erfolgte ihre Ueberführung in die Medizinische

Klinik. Wie bereits erwähnt, betrug die Aufnahmetemperatur 39,5 Grad. Am 30. 6. ging es der Pat. subjektiv besser, die Schmerzen waren geringer. Objektiv hatten sich die Prozesse im Munde weiter ausgebreitet. Weiterhin wurden der Patientin bis zu ihrem am 6. 7. erfolgten Tode 4mal tägl. 20 Tropfen Digitalysatum „Bürger" gegeben. Gegen die Prozesse der Mundhöhle wurden täglich 2 Irrigationen mit H_2O_2-Lösung und zwei mit heißer Alkohollösung vorgenommen. Intravenös bekam sie ferner gegen die Prozesse 5,0 Introcid.

Am 2. 7. hatte sich der Zustand wesentlich verschlechtert. Die Geschwüre hatten an Umfang zugenommen. Außerdem klagte die Patientin über erschwertes Schlucken. Am 3. 7. und 4. 7. war der Zustand unverändert. Das weiße Blutbild zeigte eine Verminderung der Leukozyten auf 1 100 (30 % Segmentk., 2 % Stabk., 63 % Lymphozyten und 5 % Monozyten). Das rote Blutbild war normal bei Bestehen einer leichten Anisozytose. Am 5. 7.: Der Puls ist flackrig und setzt zeitweise ganz aus. Der Fötor ex ore hatte noch zugenommen. Zwischen den Beinen und am Gesäß traten haemorrhagische Flecke auf. Mittags sank die Temperatur auf 37,5°. Der Puls war kaum noch fühlbar. Gegen Abend stieg die Temperatur wieder an bis auf 40,4°. Der Exitus erfolgte am anderen Morgen um 7 Uhr früh.

Die sofort 3 Stunden nach dem Exitus erfolgte Obduktion im hiesigen Pathologischen Institut (Leiter: Prof. Fischer) ergab:

Anatomische Diagnose: Agranulocytose,

schwerste, nekrotisierende Stomatitis und Gingivitis am Oberkiefer mit beginnendem Zahnausfall, kleinere umschriebene Ulcerationen an der hinteren Rachenwand, linken Tonsille und Zungenfrenulum, nur angedeutete Schwellung der tracheobronchialen Lymphknoten, zahlreiche gleichförmige Blutungen in beiden Lungen, besonders in beiden Unterlappen; Stauung und Oedeme der Lungen, alveoläres und interstitielles Emphysem der Oberlappen und des rechten Mittellappens, subchronische Milzschwellung, Magenkatarrh, Hydrops der Gallenblase mit weißer Galle und Verschlußstein im Gallenblasenhals. Verwachsungen der Adnexe und Myom im Uterus.

Aeußere Besichtigung.

Gut mittelgroße, kräftig gebaute Leiche in gutem Ernährungszustand. Die äußere Haut ist im allgemeinen zart, glatt, grauweißlich, intakt. An beiden Armen, besonders am linken in der Ellenbeuge, finden sich flächenhafte, links bis fast handtellergroße, blaurote Blutaustretungen in die Unterhaut. Frische, rote, etwa dreimarkstückgroße finden sich an beiden Knien, flohstichartige an den artifiziellen Einstichstellen an beiden Oberschenkeln. Brustkorb ist breit und gut gewölbt, der epigastrische Winkel ist stumpf. Leib etwa in Thoraxhöhe. Bauchdecken weich. An Armen und Beinen geringe Fett- und Muskelwülste. Mund spaltförmig offen. Die Zähne des Oberkiefers sind locker und ihre umgebende Schleimhaut des Zahnfleisches mißfarben schwarz. Zunge etwas nur sichtbar, schwärzlich belegt. Am Rücken und an anderen abhängigen Partien diffuse, dunkelrote Totenflecke. Totenstarre an Rumpf und Gliedmaßen. Augen geschlossen, Pupillen mittelweit, gleichweit, rund. Skleren blaß.

Innere Besichtigung.

Unterhautfettgewebe gut entwickelt, an den Bauchdecken bis zu 1,5 cm dick, hellgelb, traubig fest. Muskulatur mäßigkräftig, frischrot, feucht. Bauchfell glatt, zart. Großes Netz fettreich, haftet auf der linken Seite etwas der Bauchwand an. Mensenterium fettreich, läßt eine narbenartige Einziehung an einer pfenniggroßen, kalkharten, knolligen Verdickung erkennen. Magen und Darm stärker gebläht und gefüllt. Appendix nach hinten eingeschlagen, distale Hälfte frei beweglich. Leber bis zum Rippenbogen reichend, ihr vorderer Rand etwas grauschwarz verfärbt, etwas zugeschärft. Milz wenig vergrößert. Die Tuben und Ovarien sind durch strang- und flächenhafte Verwachsungen mit der Wand des kleinen Beckens verklebt. Zwerchfellstand links 5., rechts 4. ICR.

Brusthöhle.

Nach Abnahme des Brustbeines sinken die Lungen kaum zurück. Die Pleurae sind überall glatt, zart, spiegelnd. Mittelfell fettreich, Thymus mit bloßem Auge nicht erkennbar. Herzbeutel liegt gut leichenhandflächengroß frei, seine

Wandungen dünn, seine Innenfläche glatt, zart, er enthält etwa 30 ccm klare, hellgelbe Flüssigkeit. Das Herz entspricht etwa der Größe der Leichenfaust, ist stumpfkegelig, fest, Herzaußen- und -innenhaut glatt, zart, spiegelnd; linke Kammer fest zugezogen, ihre Wandungen 1,1 ccm dick, ihre Lichtungen klein und blutleer. Rechte Kammer schlaff, zeigt reichlich subepicardiales Fettgewebe, ihre Wandungen 0,35 cm dick, ihre Lichtungen von gewöhnlicher Weite, enthält mäßig viel gelbe Speckhaut und wenig schwarzroten Cruor. Vorhöfe und Herzohren regelrecht. Foramen ovale geschlossen. Die Kranzgefäße zeigen glatte und zarte Innenhaut und freie Lichtungen. Muskelwand des Herzens kräftig, etwas blaßrötlich, gleichmäßig gefasert an dem Schnitt. Klappenmuskeln walzenförmig, Sehnenfäden zart und dünn. Die Klappen sind alle frei beweglich, glattrandig, zart, intakt. Die Aorta ist in allen Abschnitten glattrandig, ihre Innenhaut läßt nur im Bogen vereinzelte, kleine gelbliche Flecken und beginnende polsterartige Verdickungen erkennen. Halsorgane: Zunge etwas rauh, schwärzlich belegt. Rachenwand im allgemeinen glatt, zeigt eine Schiefstellung des Zäpfchens und zwischen diesem und der linken Tonsille einen kleinen, etwa erbsengroßen, unregelmäßig begrenzten, oberflächlichen Schleimhautaffekt. Beide Tonsillen sind kleinbohnengroß, etwas zerklüftet, die linke schmutziggrau verfärbt und oberflächlich einen etwa bohnengroßen Defekt mit schmierigem Belag zeigend. Zwischen Zunge und Unterkiefer am Frenulum findet sich wieder ein kleinerbsengroßer, mißfarbener, oberflächlicher Schleimhautdefekt. Der Oberkiefer zeigt nach Herausnahme eine starke Lockerung der Zähne und weitgehende schwärzliche Verfärbung und einen Zerfall des Zahnfleisches und der Schleimhaut des harten Gaumens. Schleimhaut von Kehlkopf, Trachea und Speiseröhre glatt, graurot, zart. Schilddrüse beiderseits etwa gut pflaumengroß, die Schnittflächen etwas stärker vorquellend und mit gallertartigen, braungrauen Einlagerungen durchsetzt, ihre Fältelung sehr deutlich. Die Lymphknoten des Halses und der Trachea sind nicht nennenswert vergrößert, ihre Schnittfläche ist glatt, ohne Zeichnung.

Lungen: Alle Lappen, besonders aber die Oberlappen stärker vergrößert. Die Oberfläche ist im allgemeinen glatt, grauweißlich die Oberlappen, dunkelrot gefleckt die Unter-

lappen. Am rechten Mittellappen und beiden Oberlappen sind die einzelnen mit Luft gefüllten Alveolen vielfach sehr deutlich zu erkennen. Hier finden sich auch stellenweise perlschnurartig angeordnete Luftbläschen dicht unter der Oberfläche, die sicher im Zwischengewebe der Septen gelegen sind. Die Konsistenz der Oberlappen und des rechten Mittellappens ist weich elastisch, die der Unterlappen prallelastisch. Nirgends lassen sich Verdichtungen durchtasten. Die Kohlefelderzeichnung ist zart, fleckige Einlagen finden sich fast nicht. Auf den Schnittflächen zeigen die Oberlappen gleichmäßiges luftkissenartiges weich-elastisches Gewebe von blaß-grauroter Farbe, die Unterlappen dunkelrotfleckiges Gewebe, ebenfalls mit glatter Schnittfläche, aber mehr prallelastisch und eigentümlich schwarzrot gefleckt. Diese Fleckungen erscheinen als Blutaustretungen, nicht nur als Blutfüllungen. Auf Druck entleert sich von beiden Unterlappen-Schnittflächen mäßig viel schwarzrotes Blut und feinschaumige, klare Flüssigkeit. Die Lungengefäße sind durchgängig, die Bronchien zeigen eine etwas gleichmäßig gerötete Schleimhaut fast ohne Schleimbelag und von gewisser Zeichnung. Die Lymphknoten der Bronchien und Bifurkation sind sehr klein.

Bauchhöhle.

Milz: 190 g, 13 : 8 : 2 cm, Kapsel etwas gespannt, glatt, grau, die Konsistenz von außen mäßig fest, Schnittfläche nur eine Spur vorquellend, nicht abstreichbar, graurot, Knötchen eben noch zu erkennen, die Balken wenig hervortretend, der Blutgehalt gering.

Nebennieren von gewöhnlicher Beschaffenheit. Nieren: mäßig dicke Fettkapsel, zart, leicht ablösbar. Gewicht 150 und 170 g, 12,5 : 4,5 : 2 cm. Oberfläche frischrot, glatt, keine Sternvenenzeichnung. Schnittflächen glatt, graurot, Rinde und Mark sind scharf geschieden, ihre Gefäßzeichnung ist eben zu erkennen. Rinde von gewöhnlicher Breite. Beckenschleimhaut glatt, grauweißlich, zart. Harnblase kleinapfelgroß, Wandungen dick, Schleimhaut stark gefaltet, graurötlich, zart, intakt. In der Blase wenig trüb gelblicher Urin.

Magen: Entlang der kleinen Kurvatur findet sich ein eigentümlicher, kleinfetziger Belag, der wie in Fetzen oder

Schüppchen aufliegt und sich eigentlich nur schwer abwischen läßt. Er ähnelt am ehesten anhaftenden Speiseresten. Sonst findet sich im Magen reichlich wässeriger Speisebrei, die übrige Schleimhaut ist glatt, schmutziggrau. Darmschleimhaut glatt, grauweißlich, im Dickdarm sehr reichlicher gelblich-grauer, schmieriger Kot.

Leber: 1450 g, 23 : 18 : 7 cm. Kapsel zart, durchsichtig. Konsistenz mäßig fest, Schnittfläche graubraunrot mit kaum erkennbaren, eben angedeuteten Läppchenzeichnungen. Blutabfluß gering. Gallenblase, den Leberrand um 3 Querfinger überragend, ihre Wandungen dünn, ihre Schleimhaut grauweißlich, verdünnt, Blase prall, gefüllt mit klarer, fast farbloser, weißlicher, fadenziehender, dünnflüssiger Galle. Im Fundus finden sich 8 abgekantete gelbliche Steine, im Hals steckt fast ein ebensolcher. Die übrigen Abführgänge sind frei durchgängig, der Ductus choledochus ist galliggrün gefärbt. Pankreas von gewöhnlicher Beschaffenheit, graurotes Parenchym.

Genitale: Uterus daumenlang, Wandungen dick, in ihr an der linken Tubenecke ein pfenniggroßer Muskelknoten. Schleimhaut im Fundus glatt, grauweißlich, in der Cervix etwas zerklüftet, gerillt, schmutziggrau, Portio glatt. Scheidenschleimhaut grau, glatt. Die Tuben und Ovarien sind durch zahlreiche strangförmige und häutchenartige, dünne Verwachsungen zu einem Knäuel zusammenverbacken.

Mikroskopische Untersuchung.

Leber, Nieren, Herzmuskel sowohl im Haematoxilin-Eosinpräparat, wie im Fettschnitt ohne jeden krankhaften Befund.

In unserem Fall hat es sich also um eine allmählich einsetzende Erkrankung einer 31jährigen Frau gehandelt. Die Blutuntersuchung ergab bei normalem roten Blutbild eine hochgradige Verminderung der neutrophilen polynukleären und völliges Fehlen der eosinophilen Leukozyten. Auffallend war ferner die Verminderung der Plättchen auf 38 000. Ob diese geringe Zahl als Folge der wiederholten Neosalvarsan-Einspritzungen anzusehen ist, eine Ansicht, auf die in der Lite-

ratur Leder u. a. hingewiesen haben, lasse ich dahingestellt. Eine haemorrhagische Diathese war nicht nachweisbar.

Von besonderem Interesse sind nun vom zahnärztlichen Standpunkt die von der Agranulocytose im Munde verursachten lokalen Erscheinungen. In unserem Fall war das Zahnfleisch blaurot verfärbt und geschwollen. Die Zähne waren defekt und locker. Eine Berührung wurde als äußerst schmerzhaft empfunden. 3 Monate vor ihrer Einlieferung waren ihr 3 Zähne gezogen worden, ohne daß dadurch eine Besserung erzielt wurde. Es ist daher verständlich, daß die Patientin, zumal wenn ulcerierende Prozesse bisher nicht aufgetreten sind und die Krankheit sich noch im Anfangsstadium befindet, die wahre Krankheitsursache verkennt und sich zur Linderung ihrer Beschwerden zum Zahnarzt begibt. Unsere Patientin war ja auch im hiesigen zahnärztlichen Institut, wo sie nach eingehender Untersuchung auf Grund ihres schlechten Allgemeinbefindens und der ausgebreiteten gangränösen Prozesse sofort der Medizinischen Klinik überwiesen wurde. Diese Art des Verlaufes scheint recht typisch zu sein. So wird u. a. auch in dem vom Leon beschriebenen Fall einer 38jährigen Frau erwähnt, daß die Patientin ¾ Jahr vor ihrer Einlieferung 6 Wochen lang wegen Zahnfleischentzündung in zahnärztlicher Behandlung war. Der betreffende Zahnarzt konnte aber keine Zahnerkrankung feststellen, das Zahnfleisch und den Kiefer bepinselte er mit Jod. Der Fall einer 40jährigen Frau von Elkeles wies ein Zahngeschwür auf. Fälle von Gingivitis beschreiben Schultz (1925), Schultz und Jakobowitz, Ehrmann und Preuß, Zikowsky. Teilweise ist das Zahnfleisch von tiefgehenden Nekrosen befallen, wie in den Fällen von Weiß, Brogsitter und Kreß, Thoma, Korach, Friedemann. Da aber die Veränderungen an den Schleimhäuten nicht allein das Zahnsystem, sondern auch in der Mehrzahl der Fälle Zunge, den Gaumen und den Rachenring befallen, so dürften sie doch, ganz abgesehen von den übrigen Symptomen, den Zahnarzt darauf hinweisen, solche Fälle gleich einem Internisten bzw. einem Krankenhause zu überweisen.

Die Schleimhautprozesse der bisher in der Literatur veröffentlichten Agranulocytosefälle kann man in zwei Gruppen

einreihen. Zu der ersteren wären in der Hauptsache die Fälle zu rechnen, bei denen die Affektionen auf Tonsillen, Zunge, Rachen und Larynx beschränkt sind [1]), zu der zweiten wären dann noch die Prozesse am Verdauungstraktus, Darm und an den Genitalien zu zählen. Die Mandelveränderungen können, wie W. Schultz erwähnt, alle Uebergänge von der einfachen lacunären Angina bis zur Gangrän betreffen; sie brauchen aber nicht als konstanter Befund erhoben werden, wie es vor allem von Reye bei dem Fall einer 45jährigen Frau, ferner von Güthlein bei einer 29jährigen Frau gezeigt wird. Die Affektionen an der Zunge, am Rachen und Larynx treten ebenfalls in den verschiedensten Formen auf; zumeist beginnen sie mit einer außerordentlichen Rötung und Schwellung der Schleimhäute, die dann bei fortschreitender Krankheit größtenteils in schmierige, übelriechende Nekrosen übergehen. Zu dieser Gruppe gehören vor allem die Fälle 1—5 bei Schultz (Gaumenmandeln), Fall 1 und 5 bei Schultz und Jakobowitz, der Fall einer 52jährigen Frau bei Schultz (1929), Fall 1 und 2 bei Schäfer; Fall 6 bei J. Weiß; Fall 2 bei Zadek; Fall 1 und 3 bei Baltzer; Fall einer 37jährigen Frau bei Brogsitter und Kreß; Fall 1 und 3 bei Thoma; Fall 2 bei Ottenheimer; Fall eines 67jährigen Mannes bei Kaznelson; Fall einer 62 Jahre alten Frau bei Lasch; Fall einer 63jährigen Frau bei Korach; Fall eines 27jährigen Mannes bei Köhler; Fall einer 32jährigen Frau bei Domarus; Fall eines 44jährigen Mannes bei Ehrmann und Preuß, Fall einer 49jährigen Frau bei Licht und Hartmann; Fall einer 60jährigen Frau bei Chiari und Redlich, Fall 1, 3 und 4 bei Ziekowsky; Fall einer 42jährigen Frau bei Hoche; der Fall des 6 Monate alten Kindes bei Christof, Fall 3 bei Friedemann (1923); 4 Fälle bei Friedemann (1927); 2 Fälle bei Elkeles; 9 Fälle bei Reye, 3 Fälle von Leuchtenberger und 1 Fall (72jährige Frau) bei Stocké.

Häufig findet man neben den bereits erwähnten Schleimhautaffektionen noch Prozesse am Verdauungstraktus, Darm und an den Genitalien. So berichtet Alice Leon

[1]) Von Friedemann als angina agranulocytotica bezeichnet.

von einer 38jährigen Frau, bei der sich um den Introitus vaginae eine oberflächliche, schmierige, mißfarbene, gelbgrüne Ulceration befand. Ebenfalls zeigte das Orificium externum urethrae einen Nekrosering und die Vaginalschleimhaut war mit oberflächlichen Ulcerationen bedeckt. Von 3 Fällen berichten W. Schultz und Jakobowitz; bei diesen ergaben die Sektionsbefunde bei einer 51jährigen Frau 2 flache Ulcera an der kleinen Magenkurvatur und am Introitus vaginae, ferner Ulcera im Oesophagus, Dünn- und Dickdarm; bei einer 54jährigen Frau nekrotische, typhusartige Geschwüre im Ileum, Coecum und Colon ascendens und schließlich bei einem 38jährigen Manne beginnende Nekrosen im Ileum. Schäfer fand bei der Sektion eines Falles — 56jähriger Mann — größere Schleimhautdefekte im Rektum und im unteren Teil des Sigmoids. Reye beobachtete bei einer 45jährigen Frau ein Ulcus am After, an der äußeren Haut am linken Zeigefinger und am rechten kleinen Finger je eine trockene, oberflächliche Nekrose, ferner in 9 weiteren Fällen Nekrosen im Oesophagus, Magen, Ileum, Coecum, Colon, Rectum, Anus und an der Portio, Vulva und Vagina. Die Sektion eines der Fälle von W. Schultz — 52jährige Frau — ergab außer einer nekrotischen Oesophagitis mittlere und große Nekrosen der Leber und Milz.

Weitere Schleimhautveränderungen wiesen 3 Fälle von Friedemann auf, und zwar ergab die Untersuchung bei der 63jährigen Frau ein flaches, reaktionsloses Ulcus an der Vulva und bei der 47jährigen Frau ein blaugrün verfärbtes, flaches Ulcus am linken Oberschenkel, während bei einer 57jährigen Frau am Anus eine große, ulcerierende Schleimhautfalte beobachtet wurde. Bei der Sektion dieses Falles ergab sich ferner im Darm an der Bauhin'schen Klappe ein fünfmarkstückgroßes Geschwür und im Dünndarm zahlreiche Plaques. Bemerkenswert sind außerdem 2 Fälle von Rotter. Bei der Sektion einer 54jährigen Frau wurden im Fundus nahe der Cardia Schleimhautdefekte mit scharfem Rand und schmierig grauem Grunde, ferner im Darm zahlreiche Geschwüre am Coecum und am Colon ascendens festgestellt. Die Sektion des 50jährigen Mannes ergab ebenfalls vereinzelte Nekroseherde in der Magenschleimhaut und beginnende Geschwüre im unteren Teil des Ileums. Hueber

fand bei der Sektion seines Falles — 42jährige Frau — Follikularabszesse im Duodenum, Colon, ferner kraterförmige, gelblich-grünverfärbte Ulcera im Rektum und einen pfenniggroßen geschwürigen Herd, 2 cm oberhalb der Ileocoecalklappe. Gleichfalls stellte Petri bei der Obduktion seines Falles — 43jährige Frau — Ulcerationen im Oesophagus, Magen, Duodenum, Ileum und Colon fest. Schleimhautnekrosen des Oesophagus, des Ileums und Rektums ergab ferner die Sektion eines Falles — 20jähriger Mann — von Zikowsky. In einem seiner Fälle — 37jährige Frau — beobachtete auch Bantz bei der Obduktion nekrotische Herde in der Magenschleimhaut. Weiterhin stellte Baltzer ein Hautgeschwür an der rechten großen Labie in einem seiner Fälle — 20jährige Frau — fest. Schwere Nekrosen an den Genitalien konnte auch Stocké in einem seiner Fälle — 63jährige Frau — nachweisen.

Alle soeben angeführten Fälle beweisen, daß die Veränderungen an den Schleimhäuten bei der Agranulozytose hinsichtlich ihrer Größe und Ausdehnung mannigfaltigster Natur sein und überall auftreten können. Aus diesem Grunde erscheint es durchaus verfehlt, das Krankheitsbild der Agranulocytose als angina agranulocytotica zu bezeichnen, wie es Friedemann tut. Die Ulcerationen an den Schleimhäuten sind nach Ansicht von W. Schultz und vieler Autoren überhaupt erst etwas Sekundäres, während das Primäre in der totalen Schädigung des Granulocytenapparates und der dadurch bedingten Widerstandslosigkeit des Gewebes zu suchen ist. Diese Widerstandslosigkeit des Gewebes ist nun wiederum der geeignete Boden für das Vordringen der Bakterienflora.

Welcher Art sind nun die Erreger, die bisher gefunden wurden? In fast allen bisher veröffentlichten Fällen von Agranulocytose sind Abstriche der Mundulcera gemacht und Blutkulturen angelegt worden. Dabei ergab sich, daß oft die Abstriche negativ und das Blut steril waren (nach Stocké von 88 daraufhin in der Literatur untersuchten Fällen 22 %). W. Schultz fand bei seinen zahlreichen Fällen in einigen Bakterien, und zwar im Abstrich einmal Pneumococcus mucosus, einmal Diphtheriebazillen, in den Blutkulturen einmal 2 Staphylokokkenkulturen, einmal Pneumokokken, einmal Bacterium coli in Reinkultur, niemals jedoch Spirochaeten.

Die Fälle von W. Schultz und Jakobowitz ergaben in den Blutkulturen einmal Bact. coli in Reinkultur (ebenfalls bei der Sektion im Knochenmark, im Herzblut und der Milz), einmal einige Staphylokokken-Kolonien und im Urin Bact. coli, im Schüttelkolben wurden Pneumokokken gefunden. Friedemann konnte in 4 Fällen Bakterien nachweisen, und zwar Streptokokken, Staphylokokken, Bact. coli und Bact. pyocyaneus. Bei 4 Fällen von Zikowsky ergab bei dreien der Rachenabstrich jedesmal Staphylo-, Strepto- und Diplokokken, die Blutkulturen einmal Staphylokokken in Reinkultur, einmal Streptokokkus mucosus (bei einer Drüsenpunktion fand er sich sogar in Reinkultur), ferner einmal Staphylo-, Strepto- und Diplokokken und Streptokokken in Reinkultur aus der Punktion des peritonsillären Gewebes, kultiviert in Bouillon. Gleichfalls Strepto-, Staphylo- und Diplokokken stellte Christof in seinem Fall bei der Punktion der geschwollenen Achseldrüsen fest. Lasch züchtete aus dem Blut bei seinem Fall Diplococcus lanceolatus. Schäfer fand bei einem seiner Fälle im Rachenabstrich Strepto- und Staphylokokken; zu demselben Ergebnis kam Stocké in einem Fall — 72jährige Frau —. Das gleiche Resultat erzielte Bantz bei dem Rachenabstrich von dem 4½jährigen Knaben. Dieser Fall kann aber nicht zur Agranulocytose gerechnet werden, da einmal am Rumpf petechiale Hautblutungen bestanden, ferner aber der Hämoglobingehalt auf 35 % herabgesetzt war und die Zahl der Leukozyten 6 500 betrug. Diplo-, Staphylo- und Streptokokken fanden ferner Ehrmann und Preuß bei ihrem Fall im Rachenabstrich. Hoche wies in seinem Fall den Streptococcus mucosus nach. Der Streptococcus haemolyticus wurde gefunden in Fällen von Lauter (28jährige Frau), Elkeles (40jährige Frau), Nothmann (54jährige Frau), Güthlein (29jährige Frau), Rotter (50jähriger Mann) und Philiptschenko (58jährige Frau). Hierbei ist allerdings zu beachten, daß nur die Fälle von Rotter, Nothmann und Güthlein zur Agranulocytose gerechnet werden können, denn der Fall von Lauter wich durch petechiale Hautblutungen, von Elkeles durch septische Hautembolien und von Philiptschenko durch Bestehen einer haemorrhagischen Diathese von der Norm ab. Nichthämolytische Streptokokken dagegen stellte Korach bei seinem

Fall im Abstrich fest. David züchtete bei seinem Fall, der aber wegen haemorrhagischer Diathese und starker Anaemie nicht zur Agranulocytose gehört, aus den Eiterpfröpfchen auf den Tonsillen den Staphylococcus aureus. Die Blutaussaat des 2. Falles von Lauter (26jährige Frau) ergab Staphylococcus aureus hämolyticus. Gleichfalls hämolytische Staphylokokken und ferner noch Bact. putrificium fand Ottenheimer bei seinem 2. Fall — 27jähriger Mann — im Abstrich. Kaznelson stellte bei der Untersuchung der Blutkultur seines Falles Staphylococcus pyogenes aureus fest. Licht und Hartmann züchteten in ihrem Fall aus dem Blut, Milz und Knochenmark Streptococcus hämolyticus conglomeratus und Staphylococcus albus und aureus. Hueber züchtete in seinem Fall aus dem Leichenblut Bact. acidi lactici. Brogsitter und von Kreß stellten bei ihrem Fall Soor im Munde fest. Ebenfalls fand Thoma in einem seiner Fälle — 43jährige Frau — Soor im Munde, bei der Sektion auch noch im Oesophagus. Ferner fand Leuchtenberger in 2 Fällen Bact., und zwar ergab bei dem einen — 21jähriger Mann — die bakteriologische Untersuchung der Leiche fusiforme Stäbchen, gelbe hämolytische Staphylokokken und im Kehlkopf Soor. In dem anderen Falle — 49jährige Frau — zeigte sich in der Blutkultur Staphylococcus aureus. Landsberg konnte in einem seiner Fälle — 38jähriger Mann — im Rachenabstrich grüne Streptokokken und Micrococcus catarrhalis nachweisen, doch dürfte dieser Fall wegen der hohen Monozytenzahl (92 %) zur Monozytenangina trotz Fehlens der charakteristischen Symptome dieses Krankheitsbildes gerechnet werden.

Bei unserem Fall fanden sich, wie bereits erwähnt, in dem Abstrich von den Mundgeschwüren fusiforme Stäbchen und Spirochäten; aus der angelegten Blutkultur wurde der Staphylococcus aureus gezüchtet.

Ein einheitlicher Erreger konnte also in den bisher untersuchten Fällen nicht nachgewiesen werden. Die bakterielle Aetiologie der Agranulocytose ist demnach noch völlig ungeklärt. Zu beachten ist allerdings der Hinweis von Brogsitter und von Kreß, die nach den Beobachtungen von Friedemann und Bix, daß sich Fieberabfall und Leukozytenanstieg die Wage halten, folgern, es müsse bei weiterer

Feststellung dieser Beobachtungen der Erreger der Agranulocytose dasjenige Bacterium sein, das zu Beginn der Erkrankung nachgewiesen wurde. Wichtig zur Klärung der Aetiologie ist ihrer Ansicht nach bei schweren Infekten die sofortige, mehrmalige Blutuntersuchung. Mit einmaliger Blutaussaat sollte man sich nie zufrieden geben, da nach Schottmüller festgestellt ist, daß in den Kreislauf gelangte Keime nach 15 Minuten wieder aus dem strömenden Blute verschwunden sind. Bei einer zu spät begonnenen Blutuntersuchung behaupten sie ferner, würde man stets eine starke Verminderung bzw. ein völliges Fehlen der Granulozyten beobachten, weil die Schädigung des myeloischen Apparates und das Stadium gesteigerter lymphozytärer Reaktion bereits begonnen hat. Wieweit die Annahme von Brogsitter und Kreß nun den Tatsachen entspricht, müssen erst weitere Untersuchungen zeigen.

Infolge des Leukozytenmangels tritt nun bei den Kranken ein Widerstandsmangel des Gewebes ein, der das Auftreten von Nekrosen begünstigt (Reye). Diese Schleimhautprozesse und die Veränderungen des weißen Blutbildes sind aber nicht allein charakteristisch für die Agranulocytose, sondern es gibt noch andere Krankheitsbilder, vor allem die akuten leukämischen Symptomenkomplexe, die ganz ähnliche Erscheinungen hervorrufen. Daher ist in der Literatur auch von vielen Autoren der Agranulocytose der Charakter als selbständiges Krankheitsbild abgesprochen worden. Selbst W. Schultz ist mit der Zeit in einigen Punkten von seinem ursprünglich aufgestellten Krankheitsbild der Agranulocytose (Ulcerationen an den Schleimhäuten, hochgradige Verminderung der Gesamtleukozytenzahl, besonders der Neutrophilen und Eosinophilen, keine haemorrhagische Diathese, ein ziemlich unverändertes rotes Blutbild, leichte Vermehrung der Plättchen, stets Ikterus, im Knochenmark hochgradige Reduktion der granulierten Zellen) abgewichen. So hält er einmal nicht mehr an dem Symptom des Ikterus fest. Ferner teilt er die Agranulocytosen in sogenannte „echte“ und symptomatische. (Verfechter der symptomatischen Agranulocytose sind hauptsächlich die Franzosen, vor allem nach Leuchtenberger Auberlin und Levy). Zu den symptomatischen gehören nach seiner Angabe die subleukämischen und aplastischen

haemorrhagischen Zustände, die mit hochgradigem Leukozytenschwund einhergehen. Auch seien alle unter diesem Symptom verlaufenden septicopyämischen Krankheitsbilder abzutrennen, da es sich bei diesen nämlich um pathologische Vorgänge mit feststellbarer Ursache handelt. Die echten Agranulocytosen trennt W. Schultz wegen Mangels einer ursächlichen Erklärung als eigene Krankheitsfälle ab (Brogsitter und v. Kreß). Was die Leukopenie bei der sogenannten echten Agranulocytose anbetrifft, so handelt es sich nach Ansicht vieler Autoren (Brogsitter und v. Kreß, Chiari und Redlich, David, Ehrmann und Preuß, Hirsch, Lasch, Lauter, Christof, Köhler, Zadek, Zikowsky, Leuchtenberger, Stocké) nur um ein Symptom schwerer Allgemeininfektion verschiedener Herkunft im Gegensatz z. B. von Schultz, Friedemann, Elkeles, Kaznelson, Jakobowitz, Leon, Bantz, Licht und Hartmann, Ottenheimer, J. Weiß, die an ein durch einen spezifischen Erreger bedingtes Krankheitsbild glauben.

In welchen Punkten unterscheidet sich nun die Agranulocytose von ähnlich verlaufenden Krankheitsbildern?

In Fällen von aleukocythämischer Leukämie (W. Schultz) ist zu unterscheiden zwischen akuter aleukämischer Myelose und Lymphadenose. Bei aleukämischer Myelose findet sich eine haemorrhagische Diathese und schwere Anaemie, im Blut treten alle Zwischenformen von Myeloblasten zu Myelocyten auf (Nägeli).

Bei der akuten Lymphadenose ist ebenfalls eine haemorrhagische Diathese und längere Anaemie zu sehen, im Blut sind neutrophile und eosinophile Leukozyten ganz zurückgedrängt, bis zu 0 % teilweise. Histologisch ist eine enorme Wucherung des lymphatischen Gewebes festzustellen, dafür dominieren Lymphozyten in allen Formen.

Bei akuter aplastischer Anaemie (Ehrlich) oder Amyelie (Klemperer) oder haemorrhagischer Aleukie (Frank) oder Amyelämie (Kaznelson) findet sich eine Alteration sowohl des roten, wie auch des weißen Blutbildes. Ferner treten haemorrhagische Diathese und fast völliger Schwund von Plättchen auf, die zu petechialen Haut- und Schleimhautblutungen führen.

Bei Fällen von akuten septischen Erkrankungen ist ebenfalls haemorrhagische Diathese, schwere Anaemie und Plättchenmangel festzustellen. Statt des völligen Fehlens der Neutrophilen, wie bei der Agranulocytose, ist aber meistens eine Neutrozytose zu beobachten.

Differentialdiagnostisch seien ferner noch die von Leon beobachteten Arsen- und Benzolvergiftungen zu erwähnen. Da sie aber Anaemien, haemorrhagische Diathese und Plättchenmangel aufweisen, so dürften auch sie leicht von den agranulozytären Symptomen zu unterscheiden sein.

Auf Grund dieser angeführten Punkte ist die bisher über Agranulocytose veröffentlichte Literatur nun einer genauen Kritik zu unterziehen, um ein scharf umrissenes Bild von der sog. „echten" Agranulocytose zu gewinnen. An dem Symptom des Ikterus wird dabei nach W. Schultz nicht mehr festgehalten.

So ist bei den 2 Fällen von Elkeles nur der einer 57jährigen Frau zur Agranulocytose zu rechnen, der andere konnte bereits bei der Besprechung des bakteriologischen Befundes ausgeschieden werden. Aus dem gleichen Grund scheidet auch ein Fall von Lauter aus, während der 2. Fall trotz einer gewissen Anämie von W. Schultz noch zur Agranulocytose gerechnet wird. Der Fall des 4½jährigen Knaben von Bantz weicht durch Hautblutungen und schwere Anaemie ab. Ebenfalls hochgradige Anämie zeigt der Fall von David, der auf Grund der auftretenden pathologischen Lymphozyten und der Riederzellen (11 %) zu den akuten Lymphadenosen zu zählen ist (Nägeli). Bei dem Fall von Ehrmann und Preuß findet sich zwar ein intaktes rotes Blutbild, aber die verhältnismäßig hohe Leukozytenzahl von 42000 (darunter 10 % Stabk., 49 % Segmentk.) entspricht nicht dem Bilde der Agranulocytose. W. Schultz selbst rechnet alle Fälle, die eine Leukozytenzahl von über 3000 aufweisen, nicht mehr zur Agranulocytose. Von den 5 Fällen Zadeks scheiden 3 wegen hochgradiger Anaemie und haemorrhagischer Diathese aus. Bei 5 Fällen von Rotter gehören nur 2 zur Agranulocytose, die übrigen sind auf Grund hochgradiger Alteration des roten Blutbildes und ziemlicher Reduktion der Plättchen zu den aplastischen Anämien zu rechnen. Der Fall eines 31jährigen Mannes von

Pfab zeigt eine haemorrhagische Diathese und völliges Fehlen der Blutplättchen. Schäfer rechnet von seinen 6 beschriebenen Fällen 3 zur Agranulocytose, allerdings einen mit Vorbehalt — 56jähriger Mann —, da kein Fieber und kein Rachenbelag vorhanden war, und bezeichnet ihn als perakute Agranulocytose. Bei 3 Fällen von Baltzer gehört nur der Fall der 18jährigen Frau zur echten Agranulocytose. Der Fall der 20jährigen Frau läßt wegen der Leukozytenzahl (3000, darunter 22 % polynucl.) Zweifel aufkommen. Bei seinem dritten Fall ist eine Diagnose schwer zu stellen, da der Patient sterbend eingeliefert wurde und daher keine Blutuntersuchung gemacht werden konnte. Der Obduktionsbefund spricht für Agranulocytose. Von 6 von Hirsch veröffentlichten Fällen ist keiner zur Agranulocytose zu rechnen. Von den 3 beschriebenen Fällen von Philiptschenko gehören 2 zur Panmyelophthise, wie es ja auch in der Ueberschrift („Zur Frage der Panmyelophthise (E. Frank) und Agranulocytose (W. Schultz“) bereits zum Ausdruck kommt. Der Fall der 58jährigen Frau, den Philiptschenko trotz Bestehens einer haemorrhagischen Diathese zur Agranulocytose rechnet, scheidet aus dem ebengenannten Grunde daher aus. Ferner hat Thoma 3 Fälle veröffentlicht. Von diesen weicht der einer 20jährigen Frau von dem von Schultz aufgestellten agranulozytären Krankheitsbild ab. Gleichzeitig wiesen die Leukozyten die ziemlich hohe Zahl von 4600 auf. Bei 2 Fällen von Ottenheimer scheidet einer — 42jähriger Mann — wegen Alteration des roten Blutbildes aus. Die Zahl der Leukozyten betrug ferner zu Beginn der Erkrankung 6700 bei allerdings völliger Neutropenie, nach mehrmaligen Schwankungen fiel sie dann enorm und erreichte ante exitum den tiefsten Stand mit 200. Der Fall von Janz — 37jährige Frau — scheidet ohne weiteres aus, da durch den Sektionsbefund die Diagnose: „Perniciöse Anaemie“ bereits sichergestellt wurde. Der Fall des 38jährigen Mannes von Landsberg ist, wie bereits bei der Besprechung des bakteriologischen Befundes erwähnt wurde, zur Monozytenangina zu rechnen. Der Fall des 22jährigen Studenten von Hoche weist zwar eine elektive Schädigung des weißen Blutbildes auf (250); da aber keine Zahlen für das rote angegeben sind, so ist eine sichere Diagnose nicht zu stellen. Von

4 von Güthlein veröffentlichten Fällen dürfte nur der erste — 29jährige Frau — einwandfrei zur Agranulocytose gerechnet werden. Der zweite Fall — 5jähriger Knabe — zeigt, wie die Verfasserin selbst sagt, eine agranulocytäre Reaktion, die aber bald verschwindet und einer Leukozytose (bis 32 000) Platz macht. Fall 3 scheidet ebenfalls aus. Fall 4 zeigt an und für sich normale weiße Blutwerte, nur vorübergehend sinkt die Leukozytenzahl auf 2000; wahrscheinlich infolge einer antiluetischen Kur mit Wismut. Nach Aussetzen der Kur sofort normale Werte. Ferner sind noch 11 von Leuchtenberger veröffentlichte Fälle zu erwähnen, die er selbst streng in 3 verschiedene Gruppen gliedert. Zu der 1. Gruppe gehören die einfachen Agranulocytosen (Veränderung der Blutmorphologie mit Aeußerung in hochgradiger Leukopenie bei gleichzeitigem Granulocytenschwund), a) mit und b) ohne Schultz'schen Symptomenkomplex; zu der 2. die komplizierten Agranulocytosen (mit anderen Symptomen: haemorrhagischer Diathese, Thrombopenie, Anaemie), wieder mit und ohne Schultz'schen Symptomenkomplex. Zu der 3. gehören die Grenzfälle der Agranulocytose (solche Formen, die Aehnlichkeit mit den komplizierten Agranulocytosen haben, aber bei extremer Leukopenie konstante Granulozytenwerte zeigen).

Wie aus dieser Einteilung bereits ersichtlich, haben nur die Fälle der I a-Gruppe Anspruch auf die Anerkennung als „echte" Agranulocytosen. Leuchtenberger rechnet von 11 Fällen 4 zu dieser Gruppe. Von diesen 4 sind 2 zweifelsohne Agranulocytosen, der 3. Fall — 64jähriger Mann — dürfte schon Zweifel wegen der auf 3,14 Mill. verminderten Erythrozytenzahl aufkommen lassen, trotzdem sonst alle von Schultz geforderten Symptome vorhanden sind. Vielleicht handelt es sich nur um eine sekundäre Anaemie. Schwieriger ist die Diagnose noch im 4. Fall, weil die Krankheit in verschiedenen Phasen (krank — geheilt — krank — Exitus) verläuft. Dem parallel laufen auch die Leukozytenwerte (2000 — 17800 — 6600 — 1000 — 6000), von denen allerdings die Neutrophilen, abgesehen von einem plötzlichen Sturz auf 2 % stets ziemlich konstante Werte zeigen, nämlich rund 40 %. Das rote Blutbild war in allen Phasen unverändert. Die hohe Prozentzahl der Neutrophilen spricht durchaus gegen die

Diagnose Agranulocytose. Die übrigen Fälle seien hier nicht weiter angeführt, da sie im Schultz'schen Sinne nicht zur Agranulocytose gehören, wie es ja auch bereits aus der oben erwähnten Erläuterung der einzelnen Gruppen ersichtlich ist. Ueber einen dem vorhergehenden sehr ähnlichen Fall berichtet übrigens O. Frank. Er unterscheidet sich nur dadurch, daß bei ihm zweifellos eine echte recidivierende Agranulocytose vorliegt, da die Neutrophilen in den beiden Krankheitsstadien vollkommen fehlten, in dem geheilten Zwischenstadium aber Neutrocytose zeigten (die Leukozytenwerte waren: 800 — 14000 — 1500 — Exitus). Zu bemängeln ist an diesem Fall allerdings die Nichtbeobachtung des roten Blutbildes.

Bei Aufstellung des Krankheitsbildes der Agranulocytose behauptete W. Schultz, der Ausgang dieser Erkrankung sei stets ein tödlicher. Bald danach aber konnte Lauter von der Heilung einer 26jährigen Frau berichten, dem sich in den folgenden Jahren noch verschiedene Fälle anschlossen.

Wie aber verhält es sich nun mit der Therapie? Auch diese Frage ist noch recht umstritten. Selbst W. Schultz vermag, trotzdem das Krankheitsbild nunmehr fast 10 Jahre bekannt ist, keine bestimmte, erfolgversprechende Therapie anzugeben. Die übrigen Autoren haben die verschiedensten Mittel angewendet; ein Teil versprach sich viel von Neosalvarsan, ohne aber den geringsten Erfolg damit zu erreichen (Schäfer, Weiß, David, Friedemann, Korach und andere). Andere z. B. verordneten wieder Yatren-Casein (Zikowsky, Licht und Hartmann), Trypaflavin (Leuchtenberger), Streptoyatren, Salicyl. Weiterhin wurden Bluttransfusionen gemacht, die aber in keiner Weise die auf sie gesetzten Hoffnungen rechtfertigten (Reye, Pfab, Hirsch, Leon u. a.). Lediglich Hoche und Kaznelson halten die Bluttransfusion nebst Verabreichung innerer Mittel für gut. Letzterer beobachtete sogar ein Wiedererscheinen der Neutrophilen im Blut. Von Interesse ist es nun, festzustellen, welche Therapie bei den in Heilung ausgelaufenen Fällen angewendet wurde. Da zeigt es sich, daß in den geheilten Fällen von Lauter, Christof und Wolffram die Besserung durch Omnadin erzielt wurde. Eine vorübergehende Besserung konnte auch Güthlein in einem Fall feststellen. Weit bessere Resultate erreichte Friedemann

durch Röntgenbestrahlung der langen Röhrenknochen; so daß er glaubte, damit endgültig ein sicheres Mittel gegen die Agranulocytose gefunden zu haben. Gelang es ihm doch, im Laufe eines Jahres 4 Fälle durch Röntgenbestrahlung zu heilen. Diese Hoffnungen auf ein sicheres, erfolgversprechendes Mittel wurden aber bald durch Mitteilungen anderer Autoren (Reye, Nothmann, Hirsch und Leuchtenberger, letzterer erzielte allerdings in einem aber nicht sicher zur Agranulocytose zu rechnenden Fall eine Heilung), bei denen die Patienten trotz Röntgenbestrahlung ad exitum gekommen waren, illusorisch gemacht. Außer Friedemann gelang es lediglich noch Ottenheimer in einem Fall, Thoma in einem Fall und Zikowsky in einem Fall durch Röntgenbestrahlung eine Heilung zu erzielen. Ob in dem Fall von Zikowsky die heilende Tendenz allein den Röntgenstrahlen zuzuschreiben ist, muß als zweifelhaft gelten, da er außerdem noch Omnadin verabreicht und Bluttransfusionen gemacht hatte. Stockinger beobachtete nach Adrenalin-Einspritzungen eine Zunahme der Leukozyten und ein Wiedererscheinen neuer Zellformen im Blut. Wenn von der einmal erfolgten Einspritzung von 0,1 Neosalvarsan abgesehen wird, dürfte der Fall von Domarus als einziger mit Spontanheilung anzusehen sein.

In unserem Falle erhielt die Patientin sowohl bei ihrem 3tägigen Aufenthalt in der Zahnklinik, als auch in der bis zu ihrem Tod in der Medizinischen Klinik verbrachten Zeit Digitalysatum „Bürger", Introcid, ferner herzstärkende, schmerzlindernde und Beruhigungsmittel. Ein Erfolg war allerdings nicht zu verzeichnen.

Auf Grund der in der Literatur veröffentlichten Fälle ist zu sagen, daß es zwar eine sichere Therapie gegen Agranulocytose nicht gibt, wohl aber mit Omnadin und Röntgenbestrahlung in leichten Fällen eine Besserung zu erzielen ist.

Pathologisch-anatomisch sind vor allem die Schleimhautaffektionen im Magen-Darmtraktus und bei Frauen an den Genitalien von Bedeutung. Nähere Ausführungen wurden bereits bei der Besprechung der Schleimhautprozesse gemacht. Es blieben also nur noch die histologischen Befunde. Da zeigt es sich, daß in dem Femur- und Rippenmark entweder rotes Knochenmark oder graues Fettmark vorhanden war. Rotes

Mark fand sich in der Hauptsache bei Fällen von Zadek, Licht und Hartmann, Chiari und Redlich; zum Teil war es nur noch im oberen Femurdrittel vorhanden, wie z. B. bei Baltzer und Elkeles; oder es fehlte ganz bzw. war graues Fettmark zu sehen (Petri, Elkeles, Friedemann, Schultz). Das Knochenmark war ferner charakterisiert durch hochgradige Reduktion bzw. völligen Schwund der granulierten Zellen. Lymphozyten und Lymphoblasten sind größtenteils spärlich vorhanden (siehe auch W. Schultz 1925, Baltzer, Licht und Hartmann, Friedemann 1923 u. a.), lediglich bei Fällen von Thoma, Rotter, Zadek sind zahlreiche lymphatische bzw. lymphoide Zellen zu beobachten. Vereinzelt finden sich auch Megakariozyten und Riesenzellen. Die Erythropoese ist stets intakt. Die Oxydasereaktion war meist negativ.

Aus dem soeben Gesagten ist also zu ersehen, daß wir es bei der Agranulocytose mit einer schweren Schädigung des Knochenmarks und dadurch bedingt mit einer hochgradigen Reduktion bzw. mit einem völligen Fehlen der granulären Elemente im Blut zu tun haben.

Trotzdem nun seit Aufstellung des Krankheitsbildes der Agranulocytose durch W. Schultz fast ein Jahrzehnt verflossen ist, haben die Untersuchungen der Autoren nach einem einheitlichen, das Knochenmark schädigenden Faktor noch zu keinem Ziele geführt.

Interessant wäre hier vielleicht eine Vermutung, die bei der Beobachtung unseres Falles auftauchte. Die Anamnese ergab, daß unsere Patientin eine Lues acquiriert hatte. Im Anschluß an die antiluetischen Kuren machten sich die Symptome der Agranulocytose bemerkbar. Es taucht nun die Frage auf: Kann eine Lues eine Agranulocytose hervorrufen, zumal in der Literatur mehrere Fälle bekannt sind, in denen bei Bestehen einer Agranulocytose die Anamnese der betreffenden Patienten eine Lues ergab.

So erwähnt W. Schultz von einer 59jährigen Frau, daß früher eine luetische Aortitis bestanden hätte. Bei Schultz und Jakobowitz stellt die Anamnese eines 23jährigen Mannes eine Lues mit 3 sich anschließenden Salvarsankuren fest. Aus der Vorgeschichte eines Falles — 43jährige Frau — bei Thoma ist ebenfalls das Vorhandensein

einer Lues vor Jahren von Bedeutung. Als die Symptome der Agranulocytose sich zeigten, hatte die Patientin 8 Tage vorher gerade eine antiluetische Wiederholungskur mit Neosalvarsan beendet. Weiterhin erwähnt Domarus, daß in seinem Fall — 32jährige Frau — 1926 eine luetische Infektion erfolgt sei. Im Anschluß daran hatte die Patientin 10 Salvarsan-Injektionen bekommen. Trotz negativem Wassermann wurde ihr 1928 zu einer Wiederholungskur geraten, bei der sie nach der 6. Spritze (2mal wöchentlich eine Mesurolspritze) plötzlich heftig an agranulocytären Symptomen erkrankte. Außerdem berichtet Baltzer von einem Fall — 20jährige Frau — der auf der Hautabteilung wegen LII lag, daß 6 Wochen vor seinem Tode plötzlich eine nekrot. Angina mit septischer Fieberkurve auftrat. Auch Güthlein beobachtete nach Mesurol-Injektionen bei vorhergehendem normalen weißen Blutbild einen plötzlichen Abfall auf 1100 mit nur 1 % Neutrophilen. Ferner ergeben die Anamnesen des 38jährigen Mannes, eines Falles von Zikowsky, und des 28jährigen Mannes, eines Falles von Landsberg, eine Lues. Landsberg hält eine Beeinflussung des Blutbildes durch Lues für möglich; eine Ansicht, der sich auch W. Schultz in dem Falle anschließt; Domarus dagegen lehnt sie ab. Einen gewissen Aufschluß über diese Fragen ergeben die neueren Untersuchungen von Spiethoff über „Blutbefunde bei Syphilis, vor, unter und nach der Behandlung". Spiethoffs System beruht auf einer 4maligen Untersuchung pro Tag und auf einer Differenzierung der Zellkerne nach Arneth bei der Analyse der neutrophilen Zellen. Für die einzelnen Blutelemente fand er bei den verschiedenen Formen der Lues folgende Blutformeln, die hier kurz wiedergegeben seien:

$$\text{Bei Roseola: } 73 \; \frac{62\,\%\;45. \quad 25 \quad 208}{25\,\%\;18. \quad 4\,\%\;3. \quad 8\,\%\;6}$$

Dabei bedeutet die Zahl vor dem Bruch die Anzahl der weißen Blutkörperchen. Ueber dem Bruchstrich ergeben die beiden ersten Werte die Zahlen der Neutrophilen in Prozenten und in absolutem Wert. Von den nächsten bedeutet die erste die Zellzahl der 1. Klasse Arneths, die zweite die Kern-

lappenzahl aller Klassen Arneths. Unter dem Bruchstrich gibt die erste Gruppe Aufschluß über die Prozentzahl und die absolute Zahl der Leukozyten, die zweite über die Eosinophilen und die 3. über die der Monozyten. Sämtliche absoluten Werte sind mit 100 zu multiplizieren.

für lentikuläres Syphilid	78	61 % 48.	24 212
		28 % 22.	3 % 2. 8 % 6
„ kleinpapulöses Syphilid	88	62 % 54	26 223
		24 % 21.	5 % 4. 9 % 8
„ lokalisierte sekundäre Recidive	77	65 % 50.	23 211
		23 % 18.	4 % 3. 7 % 5
„ kutane, nicht ulceröse Form der Spätlues	66	65 % 43.	23 204
		26 % 17.	2 % 1. 6 % 4
„ gummöse Form der Spätlues	80	63 % 50.	36 % 161
		23 % 18.	3 % 2. 10 % 8

Das würde in kurzen Worten nach Spiethoff bedeuten: In unkomplizierten Fällen von Früh- und Spätlues ist das weiße Blutbild normal. Die Neutrophilen haben Tendenz zu herabgesetzten prozentualen und absoluten Werten. Es tritt Anisozytose (als Zeichen einer erhöhten Nachfrage) ein, und zwar in der 1. Klasse bei über 40 Zellen und ferner bei starkem Gewebszerfall. Die Eosinophilen zeigen normale Werte, bei kleinpapulösem Syphilid sind sie mäßig erhöht. Bei den Monozyten findet sich in 42 % der Fälle eine absolute und 6,6 % relative Vermehrung, in 11 % der Fälle eine absolute und 4,4 % relative Verminderung. Erhöhung und Verminderung ist vor allem im gummösen Stadium zu sehen. Die Lymphozyten haben im Durchschnitt Tendenz zu erhöhten prozentualen und absoluten Werten, aber nicht in jedem Fall. In Fieberfällen fehlt eine Leukozytose, wenn stärkere exsudative, pustulöse, ulceröse Prozesse fehlen. In 2 Fällen von maligner Lues stellt Spiethoff eine Verminderung der weißen Blutkörperchen auf rund 3000 fest, von denen die Neutrophilen prozentual zwischen 85—40 %, die Lymphozyten zwischen 45—12 % schwanken, während die Eosino-

philen z. T. völlig fehlen. Ferner ist das rote Blutbild bei diesen Fällen durch sekundäre Anämie charakterisiert.

Auf Grund dieser kurz angeführten Untersuchungen Spiethoffs ist zu sagen, daß das weiße Blutbild mit Ausnahme schwerer bösartiger Fälle, die aber durch gleichzeitig bestehende Anaemie gekennzeichnet sind, bei Lues konstant ist; also eine Agranulocytose durch Lues für gewöhnlich nicht hervorgerufen wird.

Da aber die in der Literatur veröffentlichten Agranulocytosefälle, denen anamnestisch eine Lues vorausging, die Vermutung aufkommen lassen, daß eine das Blutbild schädigende Komponente vorliegt, so dürfen diese Faktoren — die Lues selbst schied ja aus — vielleicht in den antiluetischen Agentien zu suchen sein.

So hat Leon, wie bei der Besprechung der Differentialdiagnose bereits erwähnt wurde, eine Veränderung des Blutbildes nach Arsen- und Benzolvergiftungen beobachtet, und zwar gingen sie mit Anaemie, haemorrhagischer Diathese und Plättchenmangel einher. Da das weiße Blutbild aber intakt blieb, so sind diese Veränderungen für das Krankheitsbild der Agranulocytose ohne jede Bedeutung. In einem gewissen Gegensatz zu den Beobachtungen Leons stehen die experimentellen Ergebnisse Rotters bei Benzol- und Thorium-Vergiftungen. Er stellte nämlich eine Verkümmerung des Granulocytensystems fest und nimmt als Ursache toxische Stoffe an. Der Granulocytenschwund war stets mit starker Atrophie des Knochenmarks verbunden.

Vermögen nun die antiluetischen Mittel, vor allem Arsen-, Wismut- und Salvarsanpräparate Veränderungen im Blutbild hervorzurufen, die der Agranulocytose ähneln?

Pouzin-Malègue (zit. von Heuer-Dresden) veröffentlichte einen Fall von Agranulocytose, hervorgerufen im Anschluß an einen mit Rhodarsan behandelten Primäraffekt (die Dosis betrug anfangs 0,3 ccm, alle 8 Tage, später 0,45 ccm alle 5 Tage, insgesamt wurden 6,3 ccm gegeben). Die Blutuntersuchung ergab eine starke Leukopenie (ca. 3000) bei fast völligem Fehlen der polynukleären, neutrophilen Leukozyten. Von 2 weiteren Agranulocytosefällen bei Syphilis nach Behandlung mit Acetylarsen und Wismut berichten

Ch. Aubertin, Blauenstein und P. Lehmann (zit. nach A. Neumann-Wien). In dem ersten Fall trat nach einem Monat nach durchgeführter Behandlung mit Acetylarsen und dem Wismutpräparat Quisby eine ulcero-nekrotische Angina auf. Das Blutbild war kurz vor dem Tode charakterisiert durch eine schwere Anaemie (175 000 rot, Hb. 40 %) und Leukopenie 400 (davon 11 % Neutrophile und Eosinophile und 81 % Monozyten). Differentialdiagnostisch dürfte dieser Fall allein der bestehenden schweren Anaemie wegen nicht zur Agranulocytose gerechnet werden. Auch im zweiten Fall erkrankte der Patient mit Agranulocytose im Anschluß an eine antiluetische, vor 4 Monaten beendete Wismutkur. An der Diagnose Agranulocytose ist wiederum zu zweifeln, da die Zahl der weißen Blutkörperchen 5 700 (also fast normal) bei 77 % Monozyten betrug, die der roten aber mit 3 Mill. und 70 % Hb. eine Anaemie aufwies. Ferner sei nochmals auf die bereits erwähnten Fälle von Domarus und Güthlein hingewiesen. Ersterer beobachtete bei einer Wiederholungskur mit Mesurol nach der 6. Injektion (wöchentlich 2 Spritzen) agranulozytäre Symptome, während letzterer nach der 8. Spritze, ebenfalls mit Mesurol (jeden 2. Tag eine Spritze) eine plötzliche Verminderung der Leukozyten, vor allem der Neutrophilen, feststellte. Mit Aufhören der Spritzen ergaben sich wieder normale Werte. Eingehende Untersuchungen über Veränderungen des Blutbildes bei Wismutbehandlung der Syphilis mit dem Präparat Nadisan-Kalle durch Betz, Hugo Müller, Blaß und Kratzeisen haben bei weit über 100 Fällen zu dem folgenden Ergebnis geführt: Bei dem roten Blutbild war zu Beginn der Kur stets eine Herabsetzung der Erythrozyten und des Hämoglobingehaltes zu bemerken: Die Neutrophilen und Eosinophilen waren erhöht, gegen Ende der Kur fielen die Neutrophilen und Eosinophilen auf normal zurück, die Erythrozyten und Lymphozyten stiegen dagegen an. Ein ähnliches Resultat erzielte A. Oro (zit. von Schürch-Zürich) mit Wismutkuren (das Präparat war allerdings nicht angegeben) an 101 Patienten (bei einer Kur 4—6malige Blutuntersuchung). Den Hämoglobingehalt fand er vermindert, die Zahl der roten Blutkörper gibt er als normal an. Die weißen Blutkörper waren vermindert, besonders die Neutrophilen, außerdem traten de-

generierte Leukozytenformen auf. Die Monozyten waren relativ und absolut vermehrt. Ein Vergleich über die Untersuchungen von Oro einerseits und Betz, H. Müller, Blaß und Kratzeisen andererseits über die Blutveränderungen bei Syphilis nach Wismutkuren zeigt ein ähnliches Verhalten des roten Blutbildes, das weiße dagegen weicht stark ab. Bei Oro besteht Leuko- bzw. Neutropenie mit vielen degenerierten Zellen, Betz, H. Müller und seine Mitarbeiter fanden anfangs Neutrocytose, die im Laufe der Kur auf normal zurückging. Worin der Grund für diese Differenz liegt, ist schwer zu sagen, vielleicht hängt er mit dem von Oro verwendeten, aber nicht genannten Präparat zusammen. Nach experimentellen Untersuchungen v. Amanta und La Mendola (zit. von Güthlein) bewirkt Bi. einen Anstieg der Leukozyten, und zwar dadurch, daß es die Fähigkeit besitzt, die Ausschüttung neuer Leukozyten in die Zirkulation zu begünstigen. Wie verhalten sich nun die blutbildenden Organe Salvarsanpräparaten gegenüber?

Zu erwähnen wären da in erster Linie wieder die Untersuchungen Spiethoff's mit Alt- und Neosalvarsan. Bei seinen Beobachtungen spricht er von 2 Phasen (bezogen auf den Tag der Injektion von Salvarsan), die er in eine rein medikamentöse (sind die Blutveränderungen, die als Reaktion des hämatopoetischen Apparates unmittelbar auf das Medikament eintreten) und eine toxisch-somatische (sind die Erscheinungen zusammen, die durch Substanzen ausgelöst werden, die sich im Organismus unter der Einwirkung des Medikamentes gebildet haben, also eine mittelbare Wirkung des Medikamentes sind) teilt. So hat Spiethoff festgestellt, daß nach 0,5 Altsalvarsan in schwachsaurer Lösung in der 1. Phase die Leukozyten (die bei ausgesprochenen toxischen Lösungen aus jugendlichen Neutrophilen bestehen) auf 2600 gesunken waren. Der Beginn der 2. Phase ist nach ihm mit dem Begriff der Anisozytose verbunden. Unter Anisozytose versteht Spiethoff ein Auftreten unreifer Zellen im Blut auf Grund erhöhter Nachfrage nach reifen Zellen bei zu starkem Verbrauch dieser Zellen. Da er die Anisozytose vor allem bei den Neutrophilen beobachtete, ist sie ihm zugleich ein Gegenbeweis für die lähmende Wirkung der Mittel auf die Neutrophilen.

Die Neutrophilen zeigten im zweiten Abschnitt der 2. Phase ein erhebliches Ansteigen in absoluten Werten bei stärkerer Linksverschiebung unter gleichzeitigem absoluten und prozentualen Tiefstand der Lymphozyten.

Bei 0,15—0,75 Neosalvarsan ist die erste Phase durch relative und absolute Zunahme der Lymphozyten und eine relative und absolute Abnahme der Neutrophilen gekennzeichnet. Die 2. Phase zeigt dieselben Symptome, wie der 2. Abschnitt der 2. Phase bei Alt-Salvarsan (also Anisozytose, Anschwellen der Neutrophilen, Fallen der Lymphozyten). Werden nur 0,075 ccm Neosalvarsan verabreicht, so ist der Verlauf der 1. Phase ein anderer als bei größeren Dosen. Die Neutrophilen steigen relativ und absolut an, die Lymphozyten fallen relativ und absolut ab. Erst am 4. Tage nach der Injektion ist wieder normales Blutbild.

Ferner beobachtete Juliusberg bei einem 20jährigen Mann, der auf Grund einer Lues 11 Injektionen von insgesamt 5,28 Neosalvarsan bekommen hatte, nach Abheilung des Primäraffektes schwere Veränderungen des Blutbildes. Es zeigte sich eine Leukopenie bis auf 4300 (bei 34 % Polynucleären, 8,9 % Eosinophilen, 51,8 % großen Lymphozyten, 5,35 % Riederzellen), relative Lymphocytose, außerdem gewisse Veränderungen des roten Blutbildes und eine wesentliche Verminderung der Blutplättchen. Seiner Meinung nach sind diese Veränderungen des hämatopoetischen Apparates aber nur bei einer gewissen Bereitschaft des Individuums möglich.

Von weiteren Veränderungen des Blutbildes nach Neosalvarsanapplikationen berichtet W. Roland (zit. nach Wilh. Kerl-Wien) in einem Fall. Bei einer Wiederholungskur — die früheren Behandlungen wurden anstandslos vertragen — traten eine Stunde nach der Injektion Nasen- und Zahnfleischbluten von 2tägiger Dauer auf. Die Plättchenzahl betrug nur 60 000, nach 3 Wochen war sie sogar auf 45 000 gefallen. Die Lymphozyten waren auf Kosten der Neutrophilen bis auf 55 % vermehrt.

Interessant sind auch die Untersuchungen von C. N. Myers und E. F. Müller (zit. nach Schloßberger-Frankfurt a. M.). Die stellten fest, daß unmittelbar nach Neosalvarsan eine Verminderung der Neutrophilen im

peripheren Kreislauf eintrat. Diese Erscheinung beruht auf einer Reflexwirkung des autonomen Nervensystems, vor allem des Parasympathicus. Die Neutrophilen werden, wie die Verfasser weiter nachwiesen, während der Leukopenieperiode im Gebiet des Splanchnicus zurückgehalten, vor allem in den Blutgefäßen der Leber und Milz. Sie glauben daher, die Leukopenie kommt durch Vermischung des Arsenbenzolpräparates mit dem Blut zustande. Durch die derart bedingten chemischen Veränderungen wird eine Reizwirkung auf das autonome Nervensystem ausgeübt, die nun ihrerseits zu einer Abwanderung der Neutrophilen in das Splanchnicusgebiet führen soll.

Endlich seien noch einige Worte über den Einfluß des Neosalvarsans auf die Blutplättchen gesagt. Eingehende Untersuchungen von Leder, ferner von Mu, Jui-Wu (zit. nach Behrens-Heidelberg) haben zu dem folgenden Ergebnis geführt: Nach der Injektion erfolgt in fast allen Fällen eine starke Verminderung der Blutplättchenzahl, die nach ungefähr 24 Stunden von einer geringen Vermehrung über die Norm gefolgt wird.

Zusammenfassend ist folgendes über die Veränderungen des weißen Blutbildes vor allem bei Syphilis nach Salvarsanpräparaten zu sagen:

Bei Altsalvarsan in großen Dosen ist nach Spiethoff anfangs eine Leukopenie mit Anisozytose der Neutrophilen festzustellen. Allmählich aber steigen die Leukozyten an und die Lymphozyten sinken ganz erheblich. Neosalvarsan in kleinen Dosen wirkt anregend auf das Blutbild. Größere Dosen dagegen sind äußerst schädlich und gehen mit Leukopenie einher, wobei die Neutrophilen stets auf Kosten der Lymphozyten vermindert sind. Am meisten geschädigt werden die Thrombozyten, deren Zahlen oft ganz erheblich vermindert sind.

So dürfte auch in unserem Fall die niedrige Blutplättchenzahl (38 000) auf eine Schädigung durch Salvarsanpräparate zurückzuführen sein.

Das rote Blutbild ist, wie aus der Literatur ersichtlich, entweder intakt, oder es neigt zu erheblichen Anämien.

Aus dem soeben Erwähnten ist festzustellen, daß eine Agranulocytose im Anschluß an eine noch in Behandlung be-

findliche, oder bereits behandelte Syphilis durchaus möglich ist. Das Auftreten der Agranulocytose dürfte aber abhängig sein:

1. von dem gewählten antiluetischen Präparat (Arsenobenzol und seine Derivate wirken ungünstiger auf das weiße Blutbild als Wismut);
2. von der benutzten Dosis (größere Dosen schädigen mehr);
3. von der Konstitution des jeweils mit Lues infizierten Menschen.

Von besonderem Interesse dürften noch zwei erst in neuester Zeit von Meyer veröffentlichte Fälle von Agranulocytose sein, die der Verfasser auf eine zwecks antisyphilitische Behandlung eingeleitete Malaria-Infektion zurückführt.

In dem ersten Fall handelt es sich um einen 21jährigen Mann, der wegen eines sekundär-syphilitischen Exanthems sich in Behandlung begeben hatte. Nach Vorbehandlung mit Neosalvarsan und Bismogenol wurde der Patient schließlich, um die Behandlung abzukürzen, mit Malariablut intravenös geimpft. Nach dem 10. Anfall wurde die Kur abgestoppt und es wurden 10 % Chinenurethan intragluteal und per os Chinin 5mal 0,2 gegeben. Außerdem wurde die antisyphilitische Kur mit Neosalvarsan und Bismogenol fortgesetzt. Anschließend hieran fühlte der Pat. sich sehr elend. Am Saum des Ober- und Unterkiefers traten ausgedehnte, schmierig belegte, geschwürige Prozesse, besonders an den Schneidezähnen auf. Eine deshalb vorgenommene Blutuntersuchung ergab 5 760 000 Erythrozyten, 70 % Hämoglobin und 4 600 Leukozyten (5 % Segmentk., 78 % Lymphozyten, 17 % Monozyten) bei 300 000 Plättchen. Daraufhin wurde dem Pat. Natriumthiosulfat 0,75 intravenös gegeben und eine Röntgenreizbestrahlung vorgenommen. Die Folge war ein ständiger Anstieg der Neutrophilen von 5 % bis auf 60 % in 4 Wochen. Die Ulcerationen stießen sich ab und die nun wieder aufgenommene antisyphilitische Behandlung wurde gut vertragen, so daß der Patient in weiteren 4 Wochen geheilt entlassen wurde.

Im 2. Fall handelte es sich um einen 37jährigen Mann, der vor 15 Jahren eine Lues erworben hatte, die aber durch verzettelte Behandlung nicht vollkommen abgeheilt war. Pat.

kommt jetzt wegen der Erscheinungen einer progr. Paralyse in die Dermatologische Klinik. Er wurde sofort mit Malariablut geimpft. Nach dem 6. Anfall traten Halsschmerzen auf und an dem linken Zungenrand zeigte sich ein oberflächliches, etwa zweimarkstückgroßes Geschwür. Die Blutuntersuchung ergab: 2500 Leukozyten (darunter 6 % segmentkernige, 83 % Lymphozyten, 1 % Eosinophile, 10 % Monozyten). Nach einem weiteren Malariaanfall fielen die Leukozyten bis auf 1 750 (6 % Segm., 7 % Stabk., 80 % Lymphoz., 7 % Monoz.), das rote Blutbild zeigte 2 850 000 Erythrozyten, 65 % Hb. und 228 000 Thrombozyten. In den folgenden Tagen fielen die Leukozyten auf 1 200, die Neutrophilen zeigten aber einen Anstieg auf 10 % Stabk., 39 % Segmentk., den Meyer mit einer inzwischen vorgenommenen Bluttransfusion erklärt.

Trotz weiterer Behandlung mit Röntgenstrahlen und Chinin starb der Patient. Kurz vor dem Exitus war noch Ikterus und Lungengangrän aufgetreten.

Meyer hält das Auftreten der Agranulocytose für eine Folge des Malariainfekts. Versuche mit demselben Malariastamm Agranulocytose hervorzurufen, sind allerdings fehlgeschlagen.

Ob in den beiden Fällen eine Agranulocytose vorgelegen hat, dürfte fraglich sein; denn der erste Fall zeigte sehr hohe Leukozytenzahlen, allerdings mit sehr herabgesetzten neutrophilen Werten. Vielleicht hätte sich ein genaueres Bild bei Fortsetzung der Malariaanfälle ergeben. Die schädigende Wirkung kann überhaupt durch das Neosalvarsan und Bismogenol hervorgerufen sein, und zwar haben die Malariaanfälle vielleicht den Boden für die Schädigung des Blutbildes vorbereitet. Der 2. Fall geht mit einer beträchtlichen Anämie einher, die aber meines Erachtens auch erst eine Folge der Malariainfektionen ist.

Jedenfalls hat Meyer mit diesen beiden Fällen einen neuen Weg zur Klärung der noch so umstrittenen Aetiologie der Agranulocytose gewiesen.

Literaturverzeichnis.

1. Schultz: Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln und ihrer unmittelbaren Umgebung. 1925. Springer, Berlin.
2. Schultz u. Jakobowitz: Die Agranulocytose. Med. Klin. 1925. Nr. 44.
3. Schultz: Neue Erfahrungen über Agranulocytose. M. m. W. 1928. Nr. 39.
4. Schultz: Ueber einen Fall von Agranulocytose mit Lokalisation im Oesophagus nebst einigen allgemeinen Bemerkungen über diesen Krankheitszustand. Klin. Woch. 1929. Nr. 33. S. 1530/32.
5. Friedemann: Ueber angina agranulocytotica. M. Kl. 1923. Nr. 41.
6. Derselbe: Heilung der Angina agranulocytotica durch Röntgenstrahlen. Dtsch. med. Woch. 1927. Nr. 52.
7. Derselbe: Angina agranulocytotica. Zeitschr. f. klin. Med. 1928. Bd. 108, S. 54/56.
8. Petri: Ueber schwere Veränderungen des gesamten Verdauungstractus bei der sog. Agranulocytose. Dtsch. med. Woch. 1924. Nr. 30.
9. Lauter: Zur Frage der mit Agranulocytose einhergehenden Fälle von septischer Angina. Med. Klin. 1924. Nr. 38.
10. Elkeles: Beitrag z. d. Krankheitsbild der „Angina agranulocytotica". Med. Klin. 1924. Nr. 46.
11. Gimplinger: Ueber einen Fall von Sepsis mit schwerer Funktionsstörung des haematopoetischen Apparates. Med. Kl. 1924. Nr. 31.
12. Ehrmann u. Preuß: Ueber Leukopenie und Schwund der Granulozyten bei Sepsis (Agranulocytose). Klin. Woch. 1925. Nr. 6.

13. Bantz: Beitrag zur Frage der Agranulocytose. M. m. W. 1925. Nr. 29.
14. David: Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klin. 1925. Nr. 33.
15. Licht u. Hartmann: Zur Frage der Agranulocytose. D. med. Woch. 1925. Nr. 37.
16. Zadek: Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klin. 1925. Nr. 19.
17. Leon: Ueber gangränescierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems (Agranulocytose). D. Arch. f. klin. Med. Bd. 143.
18. Rotter: Beitrag zur pathol. Anatomie der agranulocytotischen Erkrankung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1925. Bd. 258. S. 17.
19. Pfab: Ein Beitrag zur Frage der Agranulocytose unter Berücksichtigung der Therapie. Wien. klin. Woch. Jg. 38. Nr. 49. S. 1302—03. 1925.
20. Chiari u. Redlich: Zur Frage der Agranulocytose. Wien. klin. Woch. Nr. 52.
21. Schäfer: Zur Differentialdiagnose der Agranulocytose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1926. Bd. 151.
22. Jaffé: Agranulocytärer Symptomenkomplex bei Hodgkinschen Lymphogranulom. M. m. W. 1926. Nr. 48.
23. Baltzer: Beitrag zur Kenntnis der Agranulocytose. Virch. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 262. 1926.
24. Hirsch: Angina agranulocytotica. M. m. Woch. 1927. Nr. 1918.
25. Köhler: Aleukie und Agranulocytose. Dtsch. Arch. klin. Med. 1927. Bd. 155.
26. Zikowsky: Zur Frage der Agranulocytose. Wien. klin. Woch. 1927. Nr. 44 und 45.
27. J. Weiß: Ueber die gegenseitigen Beziehungen zwischen Schultz'schem Symtomenkomplex (Mucositis necroticans agranulocytotica), akuter Leukämie und septischem Infekt. Wien. Arch. f. inn. Med. 1927. Bd. 14.
28. Hoche: Ueber die Indikation zur Bluttransfusionstherapie bei Agranulocytose. Wien. klin. Woch. 1928. Nr. 10.
29. Kaznelson: Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klin. 1928. Nr. 17.

30. Blumenthal: Zwei Fälle von Agranulocytose. Dtsch. med. Woch. Nr. 26. 1928.
31. Ottenheimer: Beitrag z. Klinik der Agranulocytose. Med. Klin. 1928.
32. Nothmann: Zur Klinik der Agranulocytose. Klin. Woch. 1928. S. 2158.
33. Bix: Ein geheilter Fall von Sepsis agranulocytotica Türk. Wien. klin. Woch. 1928. Nr. 33.
34. Thoma: Beitrag z. Klinik u. Therapie der Agranulocytose. Med. Klin. 1928. Nr. 52.
35. Tschistowitsch: Zur Frage der agranulocytären Erkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. 1928. Bd. 162.
36. Lasch: Ein Beitrag zur Klinik und Pathogenese der Agranulocytose. Med. Klin. 1929. I. S. S. 425. Nr. 11.
37. Landsberg: Agranulocytose mit monocytärer Reaktion. Kl. Woch. 1929. I. 507.
38. Reye: Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klin. 1929. Nr. 7.
39. v. Domarus: Zur Lehre von der Agranulocytose. Klin. Woch. 1929. I. Nr. 17.
40. Janz: Ein Beitrag zur Kenntnis des agranulocytären Symptomenkomplexes. Med. Klin. 1929. I. S. 828.
41. Christof: Agranulocytose im Säuglingsalter. Wien. klin. Woch. 1929. I. Nr. 11.
42. Stockinger: Zellbilder und Zellformen des Blutes. 1. Veränderungen des Blutbildes während der Ausheilung der Agranulocytose. Zeitschr. f. exp. Med. 1929. 65. S. 27—51.
43. Philipschenko: Zur Frage der Panmyelophthise (E. Frank) und Agranulozytose (W. Schultz). Z. klin. Med. 1929. 110. S. 457—468.
44. Hueber: Beitrag z. Frage der Agranulocytose. M. m. Woch. 1929. I. Nr. 21.
45. Korach: Ueber gangränescierende Prozesse im Rachen bei Schädigung des Granulocytenapparates. Med. Klin. 1929. II. S. 1171—72.
46. Brogsitter u. v. Kreß: Ueber die Agranulocytose-Krankheit. (Eine Kritik der Kasuistik und eigene klin. Beobachtg.) Virch. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 276. S. 768—819. 1929.

47. Pouzin-Malègue: A propos d'un cas d'agranulocytose post arsénobenzolique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. 44. (1928) Zit. von Heuer-Dresden.

48. W. Roland, Kennedy: On the occurence of blood dyscrasas following the administration of neosphenamimine. Canad. med. Assoc. I. 19. 439. 442. 1928. Zit. nach Wilhelm Kerl-Wien.

49. Fritz Juliusberg: Erkrankung des blutbildenden Organs nach Salvarsan. Med. Klin. Nr. 42. 1922.

50. Gerhard Leder: Salvarsan u. Blutplättchen. Med. Klin. Nr. 41. S. 1320—21. 1922.

51. Edgar Reye: Ueber Haut- und Schleimhautveränderungen bei der Agranulocytose. Dermatol. Woch. Nr. 48. S. 1895. 1929. II.

52. Mu, Jui-Wu: Effect of neoarsphenamin on the number of blood patelts. Proc. Soc. expres. Biol. a. Med. 26. 407—9. 1929. Zit. nach Behrens-Heidelberg.

53. Myers, C. N. and E. F. Muller: The antagonistic aetion of carbolhydrates and electrolytes on the behavior of the leukocytes and the excretion of arsenic following the administration of the arphenamines. Americ. I. Syph. 12. 157—176. 1928. Zit. nach Schloßberger-Frankfurt a. M.

54. Kommerell, Burkhard: Ein Beitrag z. Klinik der Agranulocytose. Med. Klin. 1929. II. 1816—18.

55. Aubertin, Ch., Blauenstein et P. Lehmann: Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par l'acetylarsen et le Bismuth. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. 45. S. 678—682. 1929.

56. B. Spiethoff: Blutbefunde bei Syphilis. Vor, unter und nach der Behandlg. Dermatol. Zeitschr. Bd. 53. 1928.

57. Naegeli: Blutkrankheit und Blutdiagnostik. Berlin 1923 (Springer).

58. Ruge, Heinr.: Ueber Salvarsanikterus. Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 149. 1925.

59. Betz: Veränderungen des Blutbildes bei Wismutbehandlung der Syphilis. M. m. Woch. Nr. 28. 1923.

60. Müller, Hugo Blaß u. Kratzeisen: Exper. Mikrosk. und Klinisches zur Wismutbehandlung bei Syphilis. (Nadisan-Kalle). M. m. Woch. 20. 1923.
61. Oro, A.: Bismuto e crasi sanguina. Rnia scenza med. Jg. 1. Nr. 20. 1924. (Zit. nach Schürch-Zürich.)
62. Rud. Leuchtenberger: Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Fol. haematol. Lpz. 39. (63—101). 1929.
63. Hedwig Güthlein: Ueber maligne Neutropenie (Agranulocytose). Fol. haematol. Lpz. 39. (196—213.) 1929.
64. O. Franke: Ueber recidiv. Agranulocytose. Fol. haematol. Lpz. 40. 1930. S. 419—26.
65. Achilles Stocké: Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Fol. haematol. Lpz. 40. 1930. S. 40—58.
66. August Meyer: Agranulocytose nach Impfmalaria. Dtsch. med. Woch. Nr. 6. 1931. S. 226—227.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Hans Curschmann für die freundliche Ueberlassung des Themas meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 28. April 1908 wurde ich, Franz, Karl, Gustav Busse, als Sohn des Strommeisters Gustav Busse in Torgau a. d. Elbe geboren. Ostern 1927 bestand ich am Realgymnasium zu Gardelegen i. d. Altmark das Abiturientenexamen und widmete mich darauf dem zahnärztlichen Studium in Rostock und München. Im Wintersemester 1928/29 bestand ich in Rostock das Physikum und im Frühjahr 1931 das zahnärztliche Staatsexamen.